



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 36 22 036.1
22 Anmeldetag: 1. 7. 86
43 Offenlegungstag: 22. 1. 87

DE 3622036 A1

51 // C07D 317:50,213:30

30 Unionspriorität: 32 33 31

03.07.85 JP 60-146925

71 Anmelder:

Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto, JP

74 Vertreter:

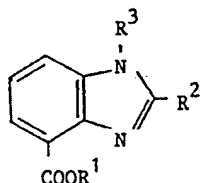
Müller-Börner, R., Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Wey, H.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:

Kise, Masahiro, Kyoto, JP; Ueda, Fusao; Tada,
Shinichi; Murase, Masao; Kunimoto, Katsutoshi,
Shiga, JP; Sugiyama, Makoto, Kyoto, JP

54 Benzimidazolderivate

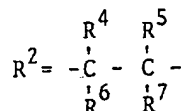
Es hat sich herausgestellt, daß neuartige Benzimidazolde-
rivate der allgemeinen Formel



(I)

binieren von R⁴ mit R⁵ und den benachbarten Kohlenstoff-
atomen ein Cyclopropanring gebildet ist), und R³ ein Was-
serstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Acyl- oder eine
Alkylsulfonylgruppe ist, eine ausgezeichnete geschwür-
hemmende Wirksamkeit bei niedriger Toxizität aufweisen
und somit gute Ulkusmittel für Säugetiere, einschließlich
den Menschen, darstellen.

und deren physiologisch akzeptable Salze, wobei R¹ ein
Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,

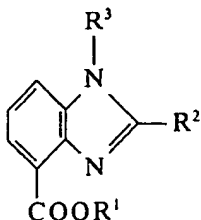


(wobei Ar eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-
gruppe ist und R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder unterschiedlich
und ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe
sind, einschließlich den Fällen, in denen durch Kombinieren
von R⁴ und R⁵ eine Doppelbindung, durch weiteres Kombi-
nieren von R⁶ und R⁷ eine Dreifachbindung und durch Kom-

DE 3622036 A1

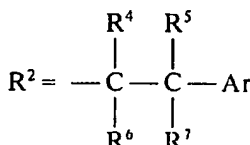
Patentansprüche

Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel



(I)

und deren physiologisch akzeptable Salze, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,



(wobei Ar eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe ist und R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder unterschiedlich und ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe sind, einschließlich den Fällen, in denen durch Kombinieren von R⁴ und R⁵ eine Doppelbindung, durch weiteres Kombinieren von R⁶ und R⁷ eine Dreifachbindung und durch Kombinieren von R⁴ mit R⁵ und den benachbarten Kohlenstoffatomen ein Cyclopropanring gebildet ist), und R³ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Acyl- oder eine Alkylsulfonylegruppe ist.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzimidazolderivate, die nützliche Arzneimittel sind, insbesondere Benzimidazolderivate und ihre physiologisch akzeptablen Salze gemäß dem vorstehenden Patentanspruch, die als Ulkusmittel dienen.

Als Ulkusmittel sind bisher meistens Antacida und den Gallenfluß hemmende Mittel eingesetzt worden. Diese Mittel sind jedoch leider dahingehend ungünstig, daß bei einer Dosierung, bei der die Magensaftsekretion inhibiert wird, Nebenwirkungen auftreten.

Histamin-H₂-Antagonisten sind in neuerer Zeit in breitem Rahmen eingesetzt worden, aber sie haben den Nachteil, daß beim Absetzen des Medikaments die Krankheit wiederkehrt.

Somit sind bisher auf diesem Gebiet keine Mittel bekannt, die vom Standpunkt der Sicherheit und Effektivität her gesehen zufriedenstellend wären.

Von den Benzimidazolderivaten sind Omeprazole und H-149/94 (vgl. japanische Offenlegungsschrift 54/1 41 783) als die Magensaftsekretion inhibierende Mittel bekanntgeworden.

Erfindungsgemäß wurden nun gründliche Studien betrieben, um Verbindungen mit neuartigen chemischen Strukturen und besseren geschwürehemmenden Wirkungen, als sie die bekannten Substanzen besitzen, herauszufinden.

Von verschiedenen Verbindungen mit neuen Strukturen wurden die mit Ulkusmittelwirkung ausgesondert, und es zeigte sich, daß die Verbindungen der vorstehenden Formel (I) bei Säugetieren eine ausgezeichnete Wirkung als Ulkusmittel haben und nützliche Arzneimittel gegen Magengeschwüre sind, woraus die vorliegende Erfindung resultierte.

Niedere Alkylgruppen, wie sie durch R¹ in der allgemeinen Formel (I) repräsentiert werden, sind geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl.

Die niederen Alkylgruppen, wie sie durch R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ in R² der allgemeinen Formel (I) repräsentiert werden, können geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, also wie vorstehend für R¹ angegeben.

Die Phenylgruppe in Ar kann 1 bis 3 gleiche oder unterschiedliche Substituenten in beliebigen Positionen aufweisen. Beispielsweise kann die Phenylgruppe mit Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkyloxy, Alkenyloxy, Alkynyloxy, Difluormethoxy, Alkylamino, Methlendioxy, Trifluormethyl, Cyano, Alkylthio, Alkylsulfinyl und dgl. substituiert sein. Beispiele für Halogen sind Fluor, Chlor, Brom und Jod. Die Alkylgruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie es vorstehend für R¹ angegeben ist. Bezüglich der Alkoxygruppen sind die niederen geradkettigen oder verzweigten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy. Diese Alkoxygruppen können wahlweise mit beispielsweise Alkoxy, Acetyloxy, Amino, Mono- oder Dialkylamino, Piperidino oder 2-Pyridin substituiert sein. In den Substituenten vorhandenes Alkyl kann entweder geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise die vorstehend für R¹ angegebene Bedeutung haben.

Bezüglich der Aralkyloxygruppe sind die mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie beispielsweise Benzyloxy, Phenethyloxy, Phenylpropyloxy, α-Methylbenzyloxy, α-Methylphenethyloxy und β-Methylphenethyloxy.

Bezüglich der Alkenyloxygruppe sind die geradkettigen oder verzweigten mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie beispielsweise Allyl, Isopropenyl, 2-Methallyl, 2-Butenyl oder 3-Butenyl.

Als Alkynyloxygruppe sind die geradkettigen oder verzweigten mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie 2-Propynyloxy, 2-Butynyloxy, 2-Heptynyloxy, 2-Hexynyloxy, α -Methyl-2-propynyloxy, α -Methyl-2-butynyloxy, α -Methyl-2-heptynyloxy, 3-Butynyloxy, 3-Heptynyloxy und 3-Hexynyloxy.

Als Alkylaminogruppe sind die mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie z. B. Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, n-Propylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino und Di-n-butylamino.

Als Alkylthiogruppe sind die mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie z. B. Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio und n-Butylthio.

Als Alkylsulfonylgruppe sind die mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, wie z. B. Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n-Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl und n-Butylsulfinyl.

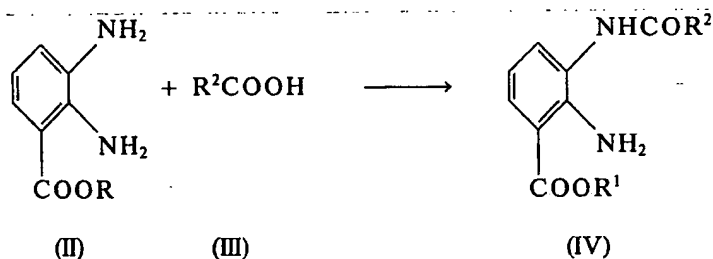
Wenn R^2 Isomeren enthält, sind sowohl die cis- als auch die trans-Form geeignet, obwohl die trans-Form zu bevorzugen ist.

Als durch R^3 repräsentierte niedere Alkylgruppe können die vorstehend für R^1 genannten eingesetzt werden. Als Acylgruppe sind die mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, z. B. Acetyl, Propionyl und Butyryl.

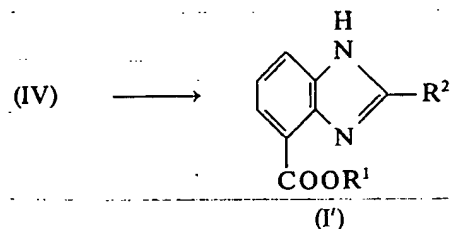
Als Alkylsulfonylgruppe sind die mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu bevorzugen, z. B. Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl und Butansulfonyl.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auf die nachstehend erläuterte Weise hergestellt werden.

Erste Stufe:



Zweite Stufe:



Dabei haben R^1 und R^2 die vorstehend erläuterte Bedeutung, wobei bei den vorstehend angegebenen Reaktionen der Fall ausgeschlossen ist, daß R^1 Wasserstoff ist.

Die Umsetzung von (II) mit (III) kann auf an sich bekannte Weise erfolgen, wie beispielsweise durch die gemischte Anhydridmethode oder die Dicyclohexylcarbodiimidmethode. Außerdem kann auch die Anwendung von reaktionsfähigen Derivaten von (III), wie beispielsweise Säureanhydrid, Säurehalogenid, aktiviertem Ester usw., die Verbindung (IV) ergeben. Beispielsweise wird bei der Reaktion, bei der gemischte Säureanhydride zum Einsatz gelangen, die Verbindung (II) mit einem kleinen Überschuß über der äquivalenten Menge der Verbindung (III) in Gegenwart von Alkylchlorkohlensäureester (wie beispielsweise Methyl-, Ethyl- und Isopropylchlorkohlensäureester) und einer Base (wie beispielsweise Triethylamin) umgesetzt. Die Umsetzung wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel (wie beispielsweise Chloroform, Methylenchlorid usw.) bei einer Umgebungstemperatur von 0°C durchgeführt. Die Reaktionszeit schwankt in Abhängigkeit von den angewendeten Verbindungen (II) und (III) sowie von der Reaktionstemperatur und beträgt gewöhnlich 3 bis 48 Stunden, vorzugsweise 15 bis 20 Stunden. Dann wird unter Ringschluß von (IV) die Verbindung (I') gebildet.

Diese Ringschlußreaktion wird in einem polaren Lösungsmittel (wie beispielsweise Wasser oder Methanol) unter Erhitzen auf 100 bis 150°C oder am Rückfluß unter Verwendung eines großen Überschusses einer bekannten Säure, wie beispielsweise Essigsäure, Schwefelsäure, Salzsäure und Polyphosphorsäure, durchgeführt. Obwohl die Reaktionszeit in Abhängigkeit von der eingesetzten Verbindung (IV) und der benutzten Säure sowie von der Reaktionstemperatur schwankt, beträgt sie gewöhnlich 1 bis 20 Stunden. Es ist auch möglich, die Verbindung (I) direkt ohne Isolieren der Verbindung (IV) in einem Zuge von Stufe 1 zu Stufe 2 herzustellen. Dabei wird die Verbindung (II) bei einem großen Überschuß von Polyphosphorsäure, Polyphosphat, Salzsäure oder Schwefelsäure zur Gewinnung der Verbindung (I) auf 100 bis 150°C erhitzt.

Gewünschtenfalls wird die Verbindung (I') zu der entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert. Diese Hydrolyse kann beispielsweise in Wasser, Methanol, Ethanol oder einem Gemisch daraus unter Anwendung von Alkali, wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, leicht durchgeführt werden. Die Umsetzung wird gewöhnlich bei 0 bis 150°C , vorzugsweise bei 20 bis 100°C , durchgeführt. Die Menge an Alkali beträgt 1 bis 5 Mole, vorzugsweise 2 bis 4 Mole, bezogen auf 1 Mol der Verbindung (I').

Gewünschtenfall wird die Verbindung (I') N-alkyliert, N-acyliert oder N-alkylsulfonyliert, um die entsprechenden N-substituierten Benzimidazolenderivate zu erhalten.

Beispiele für die N-Alkylierungsmethoden sind bekannt. Dazu gehört beispielsweise die Umsetzung mit Alkylhalogenid, die Umsetzung mit Alkylsulfat (wie Dimethylsulfat) oder mit Sulfonat oder die reduzierende Alkylierung unter Verwendung eines Aldehyds. Die Reaktionsbedingungen können in Abhängigkeit von den Ausgangsstoffen und den eingesetzten Alkylierungsmitteln schwanken, und je nach dem gewünschten Endprodukt wird eine geeignete Auswahl von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Lösungsmittel getroffen. Beispielsweise wird bei der Herstellung der N-Methylverbindung unter Verwendung von Alkylhalogenid das letztere in einem geeigneten Lösungsmittel (polares und aprotisches Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid) in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Triethylamin oder Diazabicycloundecen (DBU) eingesetzt. Gewöhnlich beträgt die Reaktionstemperatur 0 bis 60°C, und es gibt Fälle, wo die Umsetzung unter Kühlung oder bei Raumtemperatur stattfindet. Obwohl die Reaktionszeit in Abhängigkeit von dem Ausgangsstoff und dem eingesetzten Alkylhalogenid schwanken kann, beträgt sie gewöhnlich 1 Stunde bis etwa 40 bis 60 Stunden.

Bezüglich der N-Acylierung sind einige Verfahren bekannt, wie das, bei dem eine Carbonsäure mit einem Kupplungsmittel (wie z. B. Carbodiimiden, Tetrachlorsilan/wasserfreiem Pyridin und Titanchlorid), kombiniert werden, ein Verfahren, bei dem ein Säurehalogenid bei Anwesenheit einer Base (wie z. B. tertiärem Amin, Natriumhydroxid, Natriumacetat und Alkalicarbonat) eingesetzt wird, und ein Verfahren, bei dem ein Säureanhydrid in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers (wie z. B. Schwefelsäure oder Natriumacetat) eingesetzt wird, falls es erwünscht ist.

Die Reaktionsbedingungen können in Abhängigkeit von den verwendeten Ausgangsstoffen und Acylierungsmitteln schwanken, und je nach der angestrebten Verbindung können geeignete Kombinationen von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Lösungsmittel ausgewählt werden. Beispielsweise werden durch Umsetzung mit Acetylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel (wie z. B. Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid usw.) bei Anwesenheit von Triethylamin N-Acetylderivate erhalten.

Die Reaktionstemperatur beträgt gewöhnlich 0 bis 60°C, vorzugsweise Raumtemperatur. Die Reaktionszeit schwankt in Abhängigkeit von den angewendeten Ausgangsstoffen, der Reaktionstemperatur und dem Lösungsmittel und beträgt gewöhnlich bis zur vollständigen Beendigung der Reaktion 1 Stunde bis etwa 50 Stunden.

Was die N-Alkylsulfonylierung angeht, so werden gebräuchliche Methoden, wie z. B. die, bei der Alkylsulfonylchlorid benutzt wird, auf ähnliche Weise wie bei dem vorstehend erläuterten Acylierungsverfahren angewendet.

N-substituierte Benzimidazolenderivate können auch durch Monoalkylierung, Monoacylierung oder Monoalkylsulfonylierung der Ausgangsstoffe (II) und anschließende Umsetzung mit der Verbindung (III) hergestellt werden.

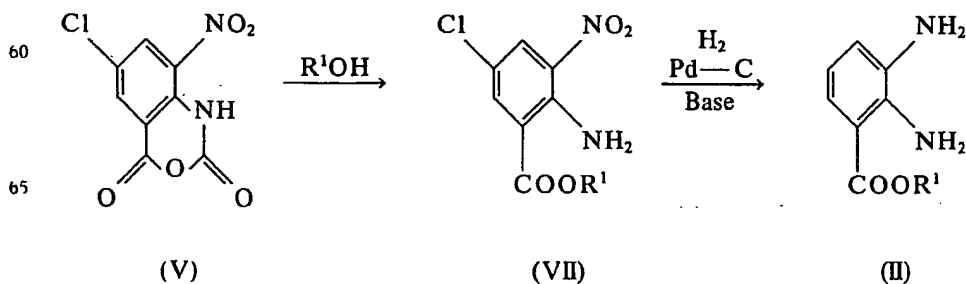
Von den auf vorstehend erläuterte Weise hergestellten Verbindungen können die, die als R² eine Styrylgruppe aufweisen, gewünschtenfalls zur Gewinnung der entsprechenden Phenethylverbindungen katalytisch reduziert werden. Eine solche katalytische Reduktion wird bei gewöhnlicher Temperatur und Druck in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Alkohol, Ethylacetat, Tetrahydrofuran usw., in Gegenwart eines Katalysators, wie z. B. Palladiumkohle, Cadmiumkohle usw., durchgeführt. Obwohl die Reaktionszeit in Abhängigkeit von der verwendeten Verbindung schwanken kann, beträgt sie gewöhnlich 10 bis 20 Stunden.

Wenn bei den hergestellten Verbindungen R² Styrylgruppen enthält, wie vorstehend erwähnt, werden diese gewünschtenfalls einer Photoreaktion unterzogen, um Isomere zu erhalten. Solch eine Photoreaktion wird durch Bestrahlen mit dem Licht einer Wolframlampe für zwei Tage bis eine Woche in einem Lösungsmittel, das Licht nicht absorbiert, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Ethylacetat, Ether usw., durchgeführt. Nach der Umsetzung kann die gewünschte Verbindung durch Silikagelsäulenchromatographie isoliert werden.

Die eine basische Gruppe aufweisenden Verbindungen der Formel (I) können nach an sich bekannten Methoden in Säureadditionssalze umgewandelt werden. Von diesen Salzen sind die physiologisch akzeptablen zu bevorzugen, wie beispielsweise die Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Borsäure, Bromwasserstoffsäure u. dgl., und die Salze mit organischen Säuren, wie beispielsweise Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Kampfersulfonsäure u. dgl.

Die so hergestellten gewünschten Verbindungen (I) oder ihre Salze können aus dem Reaktionsgemisch durch übliche Trennung/Reinigung, wie beispielsweise Extraktion, Einengung, Neutralisation, Filtration, Umkristallisation, Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie u. dgl., isoliert werden.

Die Ausgangsstoffe (II) gemäß der vorliegenden Erfindung können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. Can. J. Chem. 55, 1653, 1977) oder nach ähnlichen Methoden. Die können auch auf folgende Weise gewonnen werden:



(In den vorstehenden Formeln hat R¹ die bereits angegebene Bedeutung).

Der weitere Ausgangsstoff (III) ist entweder eine bekannte Verbindung oder kann auf bekannte Weise hergestellt werden.

Gemäß dem obigen Schema wird 5-Chlor-3-nitroisatonanhydrid (V), das eine bekannte Verbindung ist, als Ausgangsstoff eingesetzt.

Die Verbindung (V) wird in einem Alkohol der Formel R¹OH (wobei R¹ die vorstehend angegebene Bedeutung hat), Wasser oder einer wäßrigen Alkalilösung erhitzt, wobei zum Gewinnen der Verbindung (VII) der Ring geöffnet wird. Das erhaltene (VII) wird auf bekannte Weise katalytisch reduziert, indem es beispielsweise mit Palladiumkohle in Gegenwart einer Base reduziert wird; dadurch wird (II) erhalten.

Nachfolgend sind die Ergebnisse von pharmakologischen Prüfungen, die die Nützlichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen, zusammengestellt.

1. Geschwürehemmende Wirkung:

Biologische Testmethode: 7 Wochen alte männliche Ratten ließ man 24 Stunden fasten und unterzog sie dann dem Test.

Die zu prüfende Verbindung wurde in physiologischer Kochsalzlösung, die 0,5% Methylcellulose enthielt, suspendiert, 10 ml/kg davon wurden peroral verabreicht, die Tiere wurden unverzüglich in einen Zwangskäfig eingebracht und bis zur Tiefe des Xiphoids in ein Wasserbad von 23°C getaucht. Nach 17 Stunden wurden sie durch Ausrenken des Halswirbels getötet, die Mägen wurden isoliert, in jeden Magen wurden zum Fixieren 7 ml einer 2%igen Formalinlösung eingebracht, dann wurde der Magen entlang einer größeren Krümmung aufgeschnitten, die Länge der im Fundus erzeugten Geschwüre wurde unter einem Mikroskop gemessen, und die Gesamt-Ulkuslänge (in mm) wurde als Ulkusindex pro Ratte definiert. Die Signifikanz zwischen mittleren Ulkus-Indices wurde durch den Student-t-Test sichergestellt.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Verbindung (bezeichnet durch Beispiel-Nummer)	Dosis (per os) mg/kg	Geschwürehemmende Wirkung (Inhibition %) nach 17 Stunden
1	10	40**
	20	78***
	40	97***
1 (Phosphat)	10#	66***
	20#	92***
14	20	26
	40	81***
	80	96***
30	20#	44
	40#	55*
	80#	82*
53	20#	81***
	40#	99***
	80#	99***
54	20#	55***
	40#	86***
	80#	98***
65	5#	12
	10#	69*
	20#	89***
66	5#	7
	10#	63**
	20#	87***
67	5#	48*
	10#	73**
69	5#	38**
	10#	82***
70	5#	3
	10#	72**
	20#	80***

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbindung (bezeichnet durch Beispiel-Nummer)	Dosis (per os) mg/kg	Geschwürlhemmende Wirkung (Inhibition %) nach 17 Stunden
86	5#	4
	10#	35*
	20#	98***
Cimetidine	200	66*

Anmerkungen: *:p < 0,05, **:p < 0,01, ***:p < 0,001

: Die Dosis des Säureadditionssalzes ist die der entsprechenden Base

2. Akute Toxizität:

Methode: Männliche 6 Wochen alte Mäuse oder männliche 6 Wochen alte Ratten ließ man 24 Stunden fasten, ehe man sie dem Test unterzog.

Die zu testende Arzneimittelverbindung wurde in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, die 0,5% Methylcellulose enthielt, die Suspension wurde peroral verabreicht, dann wurden die Tiere auf übliche Weise gefüttert, und die allgemeinen Symptome, einschließlich des Todes, wurden zwei Wochen lang beobachtet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Verbindung bezeichnet durch Beispiel-Nummer)	Dosis (per os) mg/kg	Behandelte Tiere	Todes- verhältnis
1	2000	Mäuse Ratten	0/5 1/4
1 (Phosphat)	2580	Mäuse Ratten	0/3 0/4
14	2000	Ratten	0/4
54	2636	Ratten	0/4
65	3440	Mäuse	0/4
69	2560	Mäuse	2/5
70	2340	Mäuse	1/5
86	2280	Ratten	0/3

Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen (I), die bisher in der Literatur nicht erwähnt sind, eine geschwürlhemmende Wirkung bei niedriger Toxizität aufweisen. Folglich sind sie brauchbare Heilmittel gegen Magengeschwüre bei Säugetieren einschließlich dem Menschen.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel gegeben werden, werden sie an Tiere einschließlich den Menschen mit oder ohne pharmazeutische akzeptable, nichttoxische und inerte Trägerstoffe, wie beispielsweise als pharmazeutische Zusammensetzung, die z. B. 0,1 bis 99,5%, vorzugsweise 0,5 bis 90%, der Verbindung enthält, verabreicht.

Beispiele für anwendbare Trägerstoffe sind eine oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und andere Hilfsmittel für pharmazeutische Zubereitungen. Pharmazeutische Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in Form von dosierbaren Einheiten vor. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen nach der Erfindung können peroral, interstitiell, lokal oder rektal verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt natürlich in der Form, wie sie für die jeweilige Methode geeignet ist, und solche Formen sind z. B. Tabletten, Granulat, Pulver, Kapseln, Injektionen, Suppositorien u. dgl. Die orale Gabe ist besonders vorteilhaft.

Die Dosierung als Ulkusmittel wird unter Berücksichtigung von beispielsweise dem Zustand des Patienten (wie Alter und Körpergewicht), Verabreichungsweg und Natur und Ausmaß der Erkrankung ausgewählt. Gewöhnlich beträgt die Menge an effektivem Bestandteil nach der Erfindung 1 bis 3000 mg pro Tag, vorzugsweise 20 bis 150 mg pro Tag. In einigen Fällen können sehr viel größere Dosen gegeben werden, während in anderen Fällen wieder viel kleinere Dosen ausreichend bzw. erforderlich sein können. Die Dosis kann auf mehrere Teile pro Tag aufgeteilt werden.

Um die Erfindung im einzelnen zu erläutern, folgen anschließend Vergleichsbeispiele und Arbeitsbeispiele, die die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen betreffen.

Vergleichsbeispiel 1

(1) Methyl-5-chlor-4-nitroanthranilat

Zu 1,5 l Methanol wurden 150 g 5-Chlor-3-nitroisatonanhydrid zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rühren 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen, wonach die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert wurden. Es wurden gelblich-orangefarbene Kristalle vom Fp. 110–111°C in einer Ausbeute von 133,6 g erhalten.

(2) Methyl-2,3-diaminobenzoat

Ein Gemisch von 5 g 5%iger Palladiumkohle, 2,8 l Methanol, 59 g Kaliumacetat (wasserfrei) und 138,4 g Methyl-5-chlor-3-nitroanthranilat wurde unter Rühren und Kühlen mit einem Wasserbad der Wasserstoffabsorption unterzogen. Als die Wasserstoffabsorption beendet war, wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Eis und 1 l eines Gemisches von n-Hexan: Ethylacetat (6:4) versetzt und getrennt. Die organische Lösungsmittelschicht wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei dunkelbraune Kristalle vom Fp. 59–61°C erhalten wurden.

Beispiel 1

(1) Methyl-2-amino-3-(3,4-dimethoxycinnamoyl)aminobenzoat

87,45 g 3,4-Dimethoxyzimtsäure wurden in 400 ml Chloroform suspendiert, 62 ml Triethylamin wurden unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt, und nach dem Auflösen des letzteren wurden 43,41 g Chlorkohlensäureester zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang unter Eiskühlung gerührt, ein Gemisch von 66,47 g Methyl-2,3-diaminobenzoat und 200 ml Chloroform wurde allmählich zutropft, und es wurde über Nacht auf einem Wasserbad gerührt. Nach der Umsetzung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 300 ml Methanol versetzt und das Gemisch 20 Stunden lang am Rückfluß erhitzt, gekühlt, von unlöslichen Bestandteilen durch Filtration befreit und an der Luft getrocknet, wobei 106,5 g grauweiße Kristalle erhalten wurden. Die Umkristallisation aus Ethanol ergab grau-weiße Kristalle vom Fp. 190–191,5°C

Elementaranalyse für $C_{19}H_{20}N_2O_5$

Berechnet: C = 64,04% H = 5,66% N = 7,86%

Gefunden: C = 63,94% H = 5,57% N = 7,87%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3480, 3370, 1698, 1260, 1140, 760

(2) Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat

94 g Methyl-2-amino-3-(3,4-dimethoxycinnamoyl)aminobenzoat, erhalten gemäß (1), wurden mit 500 ml Essigsäure unter Rühren 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach der Umsetzung wurde die Essigsäure im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, die Lösung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde verdampft, der dunkelbraune ölige Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, die Lösung mit Ether versetzt, stehengelassen, abgeschiedene Kristalle wurden abfiltriert und an der Luft getrocknet, wobei 79,6 g Kristalle erhalten wurden. Umkristallisation aus einem Gemisch von Ethylacetat und Ether ergab gelbe Kristalle vom Fp. 144–146°C.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4$

Berechnet: C = 67,45% H = 5,36% N = 8,28%

Gefunden: C = 67,35% H = 5,39% N = 8,25%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2500, 3420, 1725, 1280, 1145, 750

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,92 (3H,s), 3,95 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,89 (1H,d,J=8Hz), 7,02 (1H,d,J=16Hz), 7,12 (1H,d,J=1,5Hz), 7,14 (1H,dd,J=8Hz,1,5Hz), 7,28 (1H,t,J=8Hz), 7,58 (1H,d,J=16Hz), 7,85 (1H,dd,J=8Hz,1,5Hz), 7,92 (1H,dd,J=8Hz,1,5Hz), 10,32 ~ 10,44 (1H,breit).

(3) 4,0 g Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat, erhalten gemäß (2), wurden in 30 ml Methanol gelöst, und ein Gemisch von 1,36 g äquimolarer Phosphorsäure (Konz. 85%) und 20 ml Methanol wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, gut mit Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 70°C 10 Stunden lang getrocknet, wobei 4,37 g Phosphat (85%) vom Fp. 284–289°C erhalten wurden.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 52,30% H = 4,85% N = 6,42%

Gefunden: C = 52,23% H = 4,89% N = 6,47%

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,82 (3H,s), 3,86 (3H,s), 3,98 (3H,s), 7,03 (1H,d,J=8Hz), 7,17–7,38 (4H,m), 7,75–7,94 (3H,m), 12,10–12,50 (4H,br)

Auf die in Beispiel 1 erläuterte Weise wurden die Verbindungen gemäß Beispiel 2 sowie alle weiteren hergestellt.

Beispiel 2

Methyl-(E)-2-(4-trifluormethylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 137,5–139°C (umkristallisiert aus Benzol)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{13}F_3N_2O_2$

Berechnet: C = 62,43% H = 3,78% N = 8,09% F = 16,46%

Gefunden: C = 62,61% H = 3,64% N = 8,14% F = 16,58%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3410, 1695, 1280, 1155, 755

NMR (CDCl_3) δ : 4,01 (3H,s), 7,21 (1H,d, J = 16 Hz),

7,28 ~ 7,35 (1H,m), 7,62 (4H,s), 7,69 (1H,d, J = 16 Hz),

7,88 ~ 7,98 (2H,m), 10,0 ~ 11,5 (1H, br)

Beispiel 3

Methyl-(E)-2-(3,4,5-trimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 154,0—155,5°C (umkristallisiert aus Benzol).

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C = 64,42% H = 5,47% N = 7,51%

Gefunden: C = 64,37% H = 5,59% N = 7,52%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3360, 1730, 1285, 1130, 820

NMR (CDCl_3) δ : 3,89 (3H,s), 3,90 (6H,s), 4,01 (3H,s), 6,79 (2H,s), 7,08 (1H,d, J = 16 Hz), 7,26 ~ 7,34 (1H,m), 7,58 (1H,d, J = 16 Hz), 7,86 ~ 7,96 (2H,m), 10,0 ~ 11,5 (1H,br).

Beispiel 4

Methyl-(E)-2-[4-(N,N-diethylamino)styryl]benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 140—142°C (umkristallisiert aus Benzol).

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

Berechnet: C = 72,18% H = 6,63% N = 12,03%

Gefunden: C = 72,07% H = 6,68% N = 11,89%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3440, 1720, 1700, 1280, 1140, 760

NMR (CDCl_3) δ : 1,19 (6H,t, J = 7 Hz), 3,39 (4H,q, J = 7 Hz), 4,01 (3H,s), 6,65 ~ 6,71 (2H,m), 6,89 (1H,d, J = 16 Hz), 7,21 ~ 7,29 (1H,m), 7,36 ~ 7,48 (2H,m), 7,56 (1H,d, J = 16 Hz), 7,80 ~ 7,92 (2H,m), 10,0 ~ 10,4 (1H,br).

Hydrochlorid: Fp. 213—214°C

Elementaranalyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C = 62,45% H = 6,49% N = 10,40% Cl = 8,78%

Gefunden: C = 62,64% H = 6,57% N = 10,49% Cl = 8,90%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3450, 1720, 1280, 1160, 760

NMR (CDCl_3) δ : 1,17 (6H,t, J = 7 Hz), 3,34 (4H,q, J = 7 Hz), 4,14 (3H,s), 7,06 ~ 7,40 (H,m), 7,78 ~ 7,88 (1H,m), 7,92 ~ 8,04 (1H,m), 8,10 ~ 8,30 (1H,m), 11,0 ~ 13,0 (1H,br)

Beispiel 5

Methyl-(E)-2-(3,4-methylenedioxy-styryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 173—175°C (Benzol)

Elementaranalyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C = 65,85% H = 4,50% N = 8,53%

Gefunden: C = 65,68% H = 4,46% N = 8,25%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1710, 1290, 1145, 760

NMR (CDCl_3) δ : 4,02 (3H,s), 6,00 (2H,s), 6,76 ~ 6,80 (1H,m), 6,94 ~ 7,06 (3H,m), 7,25 ~ 7,35 (1H,m), 7,59 (1H,d, J = 16 Hz), 7,81 ~ 7,92 (2H,m), 9,0 ~ 11,0 (1H,br)

Beispiel 6

Ethyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 116—118°C (Ethylacetat-n-Hexan)

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%

Gefunden: C = 68,20% H = 5,60% N = 7,92%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1705, 1275, 1140, 760

NMR (CDCl_3) δ : 1,47 (3H,t, J = 7 Hz), 3,92 (3H,s), 3,95 (3H,s), 4,48 (2H,q, J = 7 Hz), 6,84 ~ 6,89 (1H,m), 7,04 (1H,d, J = 16 Hz), 7,11 ~ 7,17 (2H,m), 7,25 ~ 7,33 (1H,m), 7,63 (1H,d, J = 16 Hz), 7,85 ~ 7,95 (2H,m), 9,0 ~ 11,0 (1H,br)

Beispiel 7

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxy- α -methylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 115—117°C (Ethylacetat-Ether)

Elementaranalyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%

Gefunden: C = 68,23% H = 5,57% N = 7,97%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3460, 1700, 1275, 1145

NMR (CDCl_3) δ : 2,52 (3H,d, J = 2 Hz), 3,93 (6H,s), 4,02 (3H,s), 6,92 (1H,d, J = 8 Hz), 7,01 (1H,s), 7,09 (1H,d, J = 8 Hz), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,46 (1H,d, J = 2 Hz), 7,87 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,97 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 10,42 ~ 10,50 (1H,br)

Beispiel 8

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxy- β -methylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 188—190°C (Ethylacetat)
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$
 Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%
 Gefunden: C = 68,25% H = 5,76% N = 7,94%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3330, 1710, 1280, 1145, 760
 NMR ($CDCl_3$) δ : 2,79 (3H,d, J = 2 Hz), 3,93 (3H,s), 3,96 (3H,s), 4,01 (3H,s), 6,75 (1H,d, J = 2 Hz), 6,89 (1H,d, J = 8 Hz), 7,10 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,16 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,29 (1H,t, J = 8 Hz), 7,88 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,98 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 10,24 ~ 10,44 (1H,br)

Beispiel 9

Methyl-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethynyl]benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 200—202°C (Chloroform-Ethylacetat)
 Elementaranalyse für $C_{19}H_{16}N_2O_4$
 Berechnet: C = 67,85% H = 4,79% N = 8,33%
 Gefunden: C = 67,77% H = 4,67% N = 8,26%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3340, 2230, 1720, 1270, 1140, 760
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,91 (3H,s), 3,92 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,84 (1H,d, J = 8 Hz), 7,11 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,22 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,35 (1H,t, J = 8 Hz), 7,94 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,98 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 12,5 ~ 13,8 (1H,br)

Beispiel 10

Methyl-(E)-2-(4-hydroxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 176—178°C (Ethylacetat-Ether)
 Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_4$
 Berechnet: C = 66,66% H = 4,97% N = 8,64%
 Gefunden: C = 66,47% H = 4,79% N = 8,52%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2400, 3450, 1700, 1285, 1145, 760
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,94 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,92 (1H,d, J = 8 Hz), 7,02 (1H,d, J = 16 Hz), 7,03 ~ 7,13 (4H,m), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,59 (1H,d, J = 16 Hz), 7,85 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz)

Beispiel 11

Methyl-(E)-2-(4-allyloxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 126—128°C (Ethylacetat-Ether)
 Elementaranalyse für $C_{21}H_{20}N_2O_4$
 Berechnet: C = 69,22% H = 5,53% N = 7,69%
 Gefunden: C = 69,17% H = 5,53% N = 7,68%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1720, 1275, 1140, 930, 755
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,93 (3H,s), 4,01 (3H,s), 4,65 (2H,dt, J = 5 Hz, 1 Hz), 5,31 (1H,dd, J = 10 Hz, 1 Hz), 5,42 (1H,dd, J = 16 Hz, 1 Hz), 6,09 (1H,ddd, J = 16 Hz, 10 Hz, 5 Hz), 6,88 (1H,d, J = 8 Hz), 7,02 (1H,d, J = 16 Hz), 7,09 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,11 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,58 (1H,d, J = 16 Hz), 7,86 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 10,7 ~ 9,7 (1H,br)

Beispiel 12

Methyl-2-[trans-2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopropyl]benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 156—158°C (Ethylacetat)
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$
 Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%
 Gefunden: C = 68,30% H = 5,70% N = 7,97%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3340, 1710, 1270, 1145, 740
 NMR ($CDCl_3$) δ : 1,61 (1H,ddd, J = 5,5 Hz, 6,5 Hz, 8,5 Hz), 1,93 (1H,dt, J = 9 Hz, 5,5 Hz), 2,27 (1H,ddd, J = 4,5 Hz, 5,5 Hz, 8,5 Hz), 2,73 (1H,ddd, J = 4,5 Hz, 6,5 Hz, 9 Hz), 3,87 (6H,s), 3,99 (3H,s), 6,70 (1H,d, J = Hz), 6,72 (1H,d, J = 1,5 Hz), 6,81 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,26 (1H,t, J = 8 Hz), 7,84 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,88 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 11,8 ~ 9,4 (1H,br)

Beispiel 13

Methyl-2-[cis-2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopropyl]benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 132—134°C (Ether)
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$
 Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%
 Gefunden: C = 68,52% H = 5,70% N = 8,03%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 3340, 1710, 1270, 1145, 745
 NMR ($CDCl_3$) δ : 1,71 (1H,dt, J = 5 Hz, 8,5 Hz), 1,78 (1H,dt, J = 5,5 Hz, 6,5 Hz), 2,71 (3H,dd, J = 6,5 Hz, 8,5 Hz), 3,66 (3H,s), 3,79 (3H,s), 3,86 (3H,s), 6,74 (1H,d, J = 8 Hz), 6,69 (1H,d, J = 1,5 Hz), 6,85 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,18 (1H,t, J = 8 Hz), 7,74 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,81 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 9,6 ~ 9,0 (1H,br)

Beispiel 14

Methyl-(E)-2-(4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 137 – 138°C (Ethylacetat-Ether)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_3$

Berechnet: C = 70,12% H = 5,23% N = 9,09%

Gefunden: C = 69,84% H = 5,20% N = 9,01%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1715, 1280, 1145

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,84 (3H,s), 4,01 (3H,s), 6,90 (2H,d, J = 8 Hz), 6,98 (1H,d, J = 16 Hz), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,48 (2H,d, J = 8 Hz), 7,62 (1H,d, J = 16 Hz), 7,85 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 9,99 ~ 10,60 (1H,br)

Beispiel 15

Methyl-(E)-2-(3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 145 – 147°C (Ethylacetat-Ether)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_3$

Berechnet: C = 70,12% H = 5,23% N = 9,09%

Gefunden: C = 70,39% H = 5,17% N = 9,11%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1700, 1285, 1145

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,84 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,90 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,22 ~ 7,60 (2H,m), 7,14 (1H,d, J = 16 Hz), 7,30 (1H,t, J = 8 Hz), 7,31 (1H,t, J = 8 Hz), 7,63 (1H,d, J = 16 Hz), 7,88 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 10,00 ~ 11,60 (1H,m)

Beispiel 16

Methyl-(E)-2-(2-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat Fp. 149 – 151°C (Ethylacetat-Ether)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_3$

Berechnet: C = 70,12% H = 5,23% N = 9,09%

Gefunden: C = 69,80% H = 5,17% N = 9,06%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1710, 1280, 1150

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,87 (2H,s), 3,99 (3H,s), 6,89 (1H,d, J = 8 Hz), 6,95 (1H,t, J = 8 Hz), 7,22 ~ 7,36 (2H,m), 7,27 (1H,d, J = 16 Hz), 7,35 (1H,d, J = 8 Hz), 7,86 (1H,d, J = 8 Hz), 7,90 (1H,d, J = 16 Hz), 7,93 (1H,d, J = 8 Hz), 9,50 ~ 10,8 (1H,br)

Beispiel 17

(E)-2-(3,4-Dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carbonsäure

8,56 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylats wurden in 90 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 10 ml Wasser und 1,80 g Kaliumhydroxid 15 Stunden lang am Rückfluß gehalten. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäure angesäuert. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, luftgetrocknet und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 7,62 g gelber Kristalle erhalten wurden. Fp. 289 – 291°C.

Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_4 \cdot 1/10 H_2O$

Berechnet: C = 66,29% H = 5,01% N = 8,59%

Gefunden: C = 66,18% H = 4,99% N = 8,52%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 1750, 3400, 1680, 1270, 1135, 755

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,80 (3H,s), 3,84 (3H,s), 7,01 (1H,d, J = 8 Hz), 7,13 ~ 7,41 (4H,m), 7,70 ~ 7,88 (3H,m), 12,10 ~ 12,40 (1H,br), 12,90 ~ 13,40 (1H,br)

Auf die in Beispiel 1 erläuterte Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 18

Methyl-(E)-2-[4-methoxy-3-(2-pyridylmethoxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat-Dihydrochlorid; gelbes Pulver; Fp. 232 – 235°C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{24}H_{21}N_3O_4 \cdot 2 HCl \cdot 0,4 H_2O$

Berechnet: C = 58,17% H = 4,84% N = 8,48% Cl = 14,31%

Gefunden: C = 58,32% H = 5,07% N = 8,38% Cl = 14,33%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1720, 1300, 1140, 755

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,89 (3H,s), 4,03 (3H,s), 5,37 (2H,s), 7,02 ~ 7,77 (7H,m), 7,96 ~ 8,13 (3H,m), 8,19 (1H,d, 16 Hz), 8,70 (1H,d, 7 Hz)

Beispiel 19

Methyl-(E)-2-[4-methoxy-3-(2-piperidinoethoxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat-Dihydrochlorid; gelbes Pulver; Fp. 136 – 139°C (EtOH, Et₂O).

Elementaranalyse für $C_{25}H_{29}N_3O_4 \cdot 2 HCl \cdot 2,8 H_2O$

Berechnet: C = 53,73% H = 6,60% N = 7,52% Cl = 12,69%

Gefunden: C = 52,74% H = 6,67% N = 7,42% Cl = 12,71%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2400, 1725, 1265, 1140, 755

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,64 ~ 1,92 (6H,m), 2,90 ~ 3,7 (6H,m), 3,88 (3H,s), 4,03 (3H,s), 4,51 (2H,m), 2,8 ~ 4,8 (breit), 7,18 (1H,d, 8 Hz), 7,32 ~ 7,50 (3H,m), 7,56 (1H,t 8 Hz), 7,96 ~ 8,07 (2H,m), 8,16 (1H,d, 16 Hz), 10,4 ~ 10,7 (1H, breit (s))

Beispiel 20

Methyl-(E)-2-[4-methoxy-3-(2-pyridylmethoxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 154—156°C (EtOAc)

Elementaranalyse für $C_{24}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,1 H_2O$

Berechnet: C = 69,09% H = 5,12% N = 10,07%

Gefunden: C = 68,94% H = 5,09% N = 9,79%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1720, 1260, 1130, 755

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,94 (3H,s), 4,02 (3H,s), 5,34 (2H,s), 6,92

(1H,d, 16 Hz), 6,91 (1H,d, 8 Hz), 7,10 ~ 7,34 (3H,m), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,57 (1H,d, 16 Hz), 7,52 ~ 7,63 (1H,m), 7,70

(1H,td, 7 Hz, 1,5 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 8,62 (1H,dd, 7 Hz, 1,5 Hz), 9,70 ~ 10,7

(1H,breit)

Beispiel 21

Methyl-(E)-2-(4-n-butoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 117—119°C (AcOEt).

Elementaranalyse für $C_{21}H_{22}N_2O_3$

Berechnet: C = 71,98% H = 6,33% N = 7,99%

Gefunden: C = 71,81% H = 6,41% N = 7,93%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3200, 1735, 1715, 1130,

NMR ($CDCl_3$) δ : 0,97 (3H,t, 7 Hz), 1,47 (2H, Hexaplett, 7 Hz), 1,77 (2H, Pentaplett, 7 Hz), 3,97 (2H,t, 7 Hz), 3,99

(3H,s), 6,87 (2H,d, 8 Hz), 6,97 (1H,d, 16 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,44 (2H,d, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,84 (1H,dd, 8 Hz,

1,5 Hz), 7,91 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,62 ~ 11,32 (1H,m)

Beispiel 22

Methyl-(E)-2-(3-chlor-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbes Pulver, Fp. 287—289°C (MeOH)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{15}N_2ClO_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 49,05% H = 4,12% N = 6,36%

Gefunden: C = 49,00% H = 4,03% N = 6,44%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2100, 1735, 1270, 1085, 750

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,91 (3H,s), 3,97 (3H,s), 7,20 ~ 7,39 (3H,m), 7,57 ~ 7,92 (5H,m), 12,29 (1H, breit, s), 8,0 ~ 13,0 (breit)

Beispiel 23

Methyl-(E)-2-(3-chlor-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 138—140°C (EtOAc-Et₂O)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{15}N_2ClO_3$

Berechnet: C = 63,07% H = 4,41% N = 8,17%

Gefunden: C = 63,23% H = 4,29% N = 8,17%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1710, 1265, 1140, 745

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,95 (3H,s), 4,04 (3H,s), 6,94 (1H,d, 8 Hz), 7,01 (1H,d, 16 Hz), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,41 (1H,dd, 8 Hz,

1,5 Hz), 7,58 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (1H,d, 1,5 Hz), 7,88 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz)

Beispiel 24

Methyl-(E)-2-[4-(2-acetyloxy)ethoxystyryl]benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 265—267°C

Elementaranalyse für $C_{21}H_{20}N_2O_5 \cdot H_3PO_4 \cdot 0,2 H_2O$

Berechnet: C = 52,33% H = 4,89% N = 5,81%

Gefunden: C = 52,17% H = 4,90% N = 5,81%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~, 1730, 1240, 1180, 1080

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,07 (3H,s), 3,99 (3H,s), 4,25 (2H,t, 7 Hz), 4,37 (2H,t, 7 Hz), 7,06 (2H,d, 8 Hz), 7,27 (1H,d, 16 Hz),

7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,63 (2H,d, 8 Hz), 7,80 (1H,d, 8 Hz), 7,84 (1H,d, 16 Hz), 7,88 (1H,d, 8 Hz), 12,16 ~ 12,37 (1H,m)

Beispiel 25

Methyl-(E)-2-[4-(2-acetyloxyethoxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 130—131°C (AcOEt-Et₂O)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{20}N_2O_5 \cdot 1/2 H_2O$

Berechnet: C = 64,77% H = 5,44% N = 7,19%

Gefunden: C = 64,91% H = 5,26% N = 7,37%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3330, 1725, 1710, 1280, 1140

NMR (CDCl₃) δ: 2,11 (3H,s), 4,02 (3H,s), 4,20 (2H,t, 7 Hz), 4,44 (2H,t, 7 Hz), 6,93 (2H,d, 8 Hz), 7,02 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,50 (2H,d, 8 Hz), 7,62 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,82 ~ 10,54 (1H,m)

Beispiel 26

Methyl-(E)-2-2-(2,4,6-trimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbes Pulver, Fp. 246—249°C (MeOH)

Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₅·H₃PO₄·0,85 H₂O

Berechnet: C = 49,87% H = 5,17% N = 5,82%

Gefunden: C = 49,83% H = 5,22% N = 5,90%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2200, 1720, 1300, 1115, 750

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,85 (3H,s), 3,93 (6H,s), 3,97 (3H,s), 6,32 (2H,s), 7,25 (1H,t, 8 Hz), 7,61 (1H,d, 16 Hz), 7,73 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,83 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 8,12 (1H,d, 16 Hz), 11,8 ~ 12,8 (1H,breit)

Beispiel 27

Methyl-(E)-2-(2,3,4-trimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbes Pulver, Fp. 252—254°C (MeOH)

Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₅·H₃PO₄

Berechnet: C = 51,51% H = 4,97% N = 6,01%

Gefunden: C = 51,21% H = 5,02% N = 5,98%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2200, 1735, 1300, 1100, 750

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,80 (3H,s), 3,86 (3H,s), 3,89 (3H,s), 3,98 (3H,s), 6,93 (1H,d, 8 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,37 (1H,d, 16 Hz), 7,41 (1H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,88 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,d, 16 Hz), 11,9 ~ 12,8 (1H,breit)

Beispiel 28

Methyl-(E)-2-(2,3,4-trimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 96—109°C

Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₅·0,8 MeOH

Berechnet: C = 63,41% H = 5,93% N = 7,11%

Gefunden: C = 63,30% H = 5,97% N = 7,23%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2700, 1720, 1290, 755

NMR (CDCl₃) δ: 3,90 (H,s), 3,97 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,72 (1H,d, 8 Hz), 7,18 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,32 (1H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, 7 Hz, 1,5 Hz), 9,9 ~ 11,2 (1H,breit)

Beispiel 29

Methyl-(E)-2-(4-n-propyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 273—274°C

Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₃·H₃PO₄·1/2 H₂O

Berechnet: C = 54,18% H = 5,46% N = 6,32%

Gefunden: C = 54,16% H = 5,32% N = 6,52%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3300 ~ 2330, 1740, 1270, 1180, 1080

NMR (DMSO-d₆) δ: 0,99 (3H,t, 7 Hz), 1,76 (2H, Pentaplett, 7 Hz), 3,98 (3H,s), 3,99 (2H,t), 7,01 (2H,d, 8 Hz), 7,24 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,59 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,88 (1H,d, 8 Hz), 12,07 ~ 12,42 (1H,m)

Beispiel 30

Methyl-(E)-2-[4-(2-propynyloxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 288—290°C

Elementaranalyse für C₂₀H₁₆N₂O₃·H₃PO₄

Berechnet: C = 55,82% H = 4,45% N = 6,51%

Gefunden: C = 55,72% H = 4,40% N = 6,52%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3300 ~ 2330, 1730, 1250, 1180, 1090

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,59 (1H,t, 2 Hz), 3,98 (3H,s), 4,86 (2H,d, 2 Hz), 7,07 (2H,d, 8 Hz), 7,27 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,62 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,84 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 12,12 ~ 12,48 (1H,m)

Beispiel 31

Methyl-(E)-2-(4-n-propyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 108—110°C

Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₃

Berechnet: C = 71,41% H = 5,99% N = 8,33%

Gefunden: C = 71,41% H = 5,90% N = 8,21%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2600, 1730, 1710, 1700, 1260, 1140

NMR (CDCl₃) δ: 1,03 (3H,t, 7 Hz), 1,82 (2H, Hexaplett, 7 Hz), 3,96 (2H,t, 7 Hz), 4,00 (3H,s), 6,89 (2H,d, 8 Hz), 6,98 (1H,d, 16 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,48 (2H,d, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,d, 8 Hz), 7,92 (1H,d, 8 Hz), 9,87 ~ 10,76

(1H,m)

Beispiel 32

Methyl-(E)-2-(4-allyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 261—263°C
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{18}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$
 Berechnet: C = 55,56% H = 4,90% N = 6,58%
 Gefunden: C = 55,53% H = 4,86% N = 6,59%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~ 2330, 1740, 1260, 1085
 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,97 (3H,s), 4,63 (2H,d, 6 Hz), 5,28 (1H,dd, 10 Hz, 1,5 Hz, cis-Konfiguration), 5,42 (1H,dd, 16 Hz, 1,5 Hz, trans-Konfiguration), 5,96 ~ 6,20 (1H,m), 7,03 (2H,d, 8 Hz), 7,26 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 12,00 ~ 12,58 (1H,m)

Beispiel 33

Methyl-(E)-2-[4-(2-propynyloxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 138—140°C (AcOEt)
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{16}N_2O_3$
 Berechnet: C = 72,28% H = 4,85% N = 8,43%
 Gefunden: C = 72,31% H = 4,65% N = 8,42%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3440, 3260, 1695, 1175
 NMR ($CDCl_3$) δ : 2,55 (1H,t, 2 Hz), 4,02 (3H,s), 4,73 (2H,s), 7,02 (2H,d, 8 Hz), 7,03 (1H,d, 16 Hz), 7,09 (1H,t, 8 Hz), 7,52 (2H,d, 8 Hz), 7,62 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,d, 8 Hz), 7,94 (1H,d, 8 Hz), 10,00 ~ 10,62 (1H,m)

Beispiel 34

Methyl-(E)-2-(4-methylsulfinylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 226—228°C (EtOH)
 Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_3S$
 Berechnet: C = 63,51% H = 4,74% N = 8,23%
 Gefunden: C = 63,50% H = 4,65% N = 8,17%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3240, 1720, 1280, 1035
 NMR ($CDCl_3$) δ : 2,77 (3H,s), 4,03 (3H,s), 7,25 (1H,d, 16 Hz), 7,32 (1H,t, 8 Hz), 7,70 (4H,s), 7,73 (1H,d, 16 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,96 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,92 ~ 10,84 (1H,m)

Beispiel 35

Methyl-(E)-2-(4-allyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 100—102°C (Et_2O)
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{18}N_2O_3$
 Berechnet: C = 71,84% H = 5,43% N = 8,38%
 Gefunden: C = 71,80% H = 5,32% N = 8,48%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2800, 1725, 1270, 1140
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,99 (3H,s), 4,54 (2H, d-artig, 6 Hz), 5,28 (1H,dd, 10 Hz, 1,5 Hz, cis-Konfiguration), 5,40 (1H,dd, 16 Hz, 1,5 Hz, trans-Konfiguration), 5,94 ~ 6,15 (1H,m), 6,89 (2H,d, 8 Hz), 6,97 (1H,d, 16 Hz), 7,26 (1H,t, 8 Hz), 7,46 (2H,d, 8 Hz), 7,59 (1H,d, 16 Hz), 7,84 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,90 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,14 ~ 10,68 (1H,m)

Beispiel 36

Methyl-2-[4-(2-methoxyethoxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 263—265°C
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$
 Berechnet: C = 53,34% H = 5,15% N = 6,22%
 0560251— : C = 53,19% H = 5,23% N = 6,25%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~ 2330, 1740, 1270, 1085
 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,32 (3H,s), 3,67 (2H,t, 6 Hz), 3,97 (2H,s), 4,15 (2H,t, 6 Hz), 7,03 (2H,d, 8 Hz), 7,24 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,83 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,d, 8 Hz), 11,60 ~ 12,80 (1H,m)

Beispiel 37

Methyl-(E)-2-[4-(2-methoxyethoxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 127—128°C
 Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$
 Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%
 Gefunden: C = 68,29% H = 5,73% N = 7,95%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3300, 1730, 1710, 1280, 1180, 1135
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,45 (3H,s), 3,75 (2H,t, 8 Hz), 3,99 (3H,s), 4,13 (2H,t, 8 Hz), 6,91 (2H,d, 8 Hz), 6,97 (1H,d, 16 Hz), 7,26 (1H,t, 8 Hz), 7,46 (2H,d, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,84 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,90 ~ 10,72 (1H,m)

Beispiel 38

Methyl-(E)-2-(4-n-butoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 266—268°C

Elementaranalyse für $C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 56,25% H = 5,62% N = 6,25%

Gefunden: C = 56,23% H = 5,61% N = 6,36%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3000 ~ 2330, 1740, 1250, 1080

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H,t, 8 Hz), 1,34 ~ 1,54 (2H,m), 1,64 ~ 1,80 (2H,m), 3,97 (3H,s), 4,03 (2H,t, 8 Hz), 7,01 (2H,d, 8 Hz), 7,24 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,59 (2H,d, 8 Hz), 7,77 (1H,d, 8 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,d, 8 Hz), 12,18 ~ 12,34 (1H,m)

Beispiel 39

10

Methyl-(E)-2-[3-methoxy-4-(2-piperidinoethoxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat-Dihydrochlorid; gelbes Pulver, Fp. 152—156° C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{25}H_{29}N_3O_4 \cdot 2 HCl \cdot 1,7 H_2O$

Berechnet: C = 55,70% H = 6,43% N = 7,79% Cl = 13,15%

- 15 Gefunden: C = 55,52% H = 6,68% N = 7,85% Cl = 13,11%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2300, 1725, 1265, 1140, 755

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,60 ~ 1,90 (6H,m), 2,8 ~ 4,1 (breit), 3,90 (3H,s), 4,02 (3H,s), 4,50 (2H,t, 7 Hz), 7,18 (1H,d, 8 Hz), 7,22 ~ 7,36 (2H,m), 7,44 (1H,d, 16 Hz), 7,56 (1H,t, 8 Hz), 7,95 ~ 8,06 (1H,d, 16 Hz), 10,2 ~ 10,6 (1H, breit)

20

Beispiel 40

Methyl-(E)-2-(4-benzyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 267—268° C

Elementaranalyse für $C_{24}H_{20}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 59,75% H = 4,81% N = 5,81%

- 25 Gefunden: C = 59,54% H = 4,80% N = 5,83%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~ 2330, 1725, 1250, 1080

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,97 (3H,s), 5,17 (2H,s), 7,09 (2H,d, 8 Hz), 7,18 ~ 7,52 (7H,m), 7,62 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,d, 8 Hz), 11,90 ~ 12,90 (1H,m)

30

Beispiel 41

Methyl-(E)-(4-ethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 276—278° C

Elementaranalyse $C_{19}H_{18}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 54,29% H = 5,04% N = 6,66%

- 35 Gefunden: C = 54,08% H = 5,08% N = 6,69%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~ 2330, 1735, 1270, 1090

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H,t, 8 Hz), 3,98 (3H,s), 4,09 (2H,q, 8 Hz), 7,00 (2H,d, 8 Hz), 7,24 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,d, 8 Hz), 12,18 ~ 12,44 (1H,m)

40

Beispiel 42

Methyl-(E)-2-(4-benzyloxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle; Fp. 145—147° C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{24}H_{20}N_2O_3$

Berechnet: C = 74,98% H = 5,24% N = 7,29%

- 45 Gefunden: C = 75,03% H = 5,04% N = 7,32%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3440, 1710, 1290, 1150

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,99 (3H,s), 5,08 (2H,s), 6,96 (2H,d, 8 Hz), 6,98 (1H,d, 16 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,33 ~ 7,54 (7H,m), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,96 ~ 10,53 (1H,m)

50

Beispiel 43

Methyl-(E)-2-(4-ethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 132—134° C (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_3$

Berechnet: C = 70,79% H = 5,63% N = 8,69%

- 55 Gefunden: C = 70,90% H = 5,54% N = 8,75%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1280, 1180

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,44 (3H,t, 7 Hz), 4,03 (3H,s), 4,07 (2H,q, 7 Hz), 6,91 (2H,d, 8 Hz), 7,00 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,51 (2H,d, 8 Hz), 7,64 (1H,d, 8 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,79 ~ 10,72 (1H,m)

60

Beispiel 44

Methyl-(E)-2-(4-methoxy-3-methylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbes Pulver, Fp. 288—290° C (MeOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 54,29% H = 5,04% N = 6,66% P = 7,37%

- 65 Gefunden: C = 54,01% H = 5,04% N = 6,49% P = 7,25%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2200, 1730, 1260, 1135, 750

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,21 (3H,s), 3,85 (3H,s), 3,98 (3H,s), 3,6 ~ 6,8 (breit, verschwand durch D_2O), 7,02 (1H,d, 8 Hz),

7,25 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,43 ~ 7,54 (2H,m), 7,72 ~ 7,90 (3H,m), 11,8 ~ 12,5 (1H, breit, verschwand durch D₂O)

Beispiel 45

Methyl-(E)-2-(4-methoxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 166—168°C (EtO-Ac-Et₂O)

Elementaranalyse für C₁₉H₁₈N₂O₃

Berechnet: C = 70,79% H = 5,63% N = 8,69%

Gefunden: C = 70,94% H = 5,58% N = 8,52%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2500, 1720, 1285, 1130, 750

NMR (CDCl₃) δ: 2,23 (3H,s), 3,85 (3H,s), 4,00 (3H,s), 6,80 (1H,d, 8 Hz), 6,98 (1H,d, 16 Hz), 7,25 ~ 7,39 (2H,m), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,58 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,8 ~ 10,7 (1H, breit)

Beispiel 46

Methyl-(E)-2-[3-methoxy-4-(2-piperidinoethoxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 124—126°C (EtOAc-Et₂O)

Elementaranalyse für C₂₅H₂₉N₃O₄

Berechnet: C = 68,95% H = 6,71% N = 9,65%

Gefunden: C = 69,06% H = 6,78% N = 9,70%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2700, 1720, 1265, 1135, 755

NMR (CDCl₃) δ: 1,35 ~ 1,69 (6H,m), 2,46 ~ 2,59 (4H,m), 2,82 (2H,t, 7 Hz), 3,89 (3H,s), 4,00 (3H,s), 4,19 (2H,t, 7 Hz), 6,89 (1H,d, 8 Hz), 7,01 (1H,d, 16 Hz), 7,04 ~ 7,14 (2H,m), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,58 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,52 (1H, breit, Singlett)

Beispiel 47

Methyl-(E)-2-(3-benzyloxy-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 183—185°C (MeOH)

Elementaranalyse für C₂₅H₂₂N₂O₄

Berechnet: C = 72,45% H = 5,35% N = 6,76%

Gefunden: C = 72,46% H = 5,41% N = 6,70%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2600, 1730, 1265, 1130

NMR (CDCl₃) δ: 3,91 (3H,s), 4,00 (3H,s), 5,18 (2H,s), 6,89 (1H,d, 8 Hz), 6,93 (1H,d, 16 Hz), 7,10 (2H, s-artig), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,22 ~ 7,52 (5H,m), 7,54 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,02 ~ 10,66 (1H,m)

Beispiel 48

Methyl-(E)-2-(4-methylthiostyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 270—271°C

Elementaranalyse für C₁₈H₁₆N₂O₂S.H₃PO₄

Berechnet: C = 51,18% H = 4,53% N = 6,63%

Gefunden: C = 51,03% H = 4,57% N = 6,56%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3200 ~ 2340, 1730, 1185, 1080

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,53 (3H,s), 3,98 (3H,s), 7,31 (1H,t, 8 Hz), 7,32 (2H,d, 8 Hz), 7,34 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 11,79 ~ 12,62 (1H,m)

Beispiel 49

Methyl-(E)-2-(3-difluormethoxy-4-methoxystyryl)-benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 140—142°C (EtOH)

Elementaranalyse für C₁₉H₁₆F₂N₂O₄

Berechnet: C = 60,96% H = 4,31% N = 7,48% F = 10,15%

Gefunden: C = 61,27% H = 4,14% N = 7,41% F = 10,36%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3420 ~ 1690, 1280, 1145, 745

NMR (CDCl₃) δ: 3,90 (3H,s), 4,00 (3H,s), 6,57 (1H,t, 75 Hz), 6,94 (1H,d, 8 Hz), 6,99 (1H,d, 16 Hz), 7,23 ~ 7,39 (3H,m), 7,57 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,80 ~ 10,7 (1H, breit)

Beispiel 50

Methyl-(E)-2-(4-difluormethoxy-3-methoxystyryl)-benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbes Pulver, Fp. 281—285°C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für C₁₉H₁₆F₂N₂O₄.H₃PO₄.0,2 H₂O

Berechnet: C = 58,98% H = 4,53% N = 7,24%

F = 7,98% P = 6,51%

Gefunden: C = 58,93% H = 4,42% N = 7,29%

F = 7,91% P = 6,48%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2100, 1735, 1270, 750
 NMR (DMSO-d₆) δ: 3,93 (3H,s), 3,98 (3H,s), 4,2 ~ 5,8 (breit), 7,11 (1H,t, 75 Hz), 7,22 ~ 7,52 (6H,m), 7,76 ~ 7,93 (3H,m), 11,9 ~ 12,8 (1H, breit)

Beispiel 51

Methyl-(E)-2-(4-difluormethoxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 96—109°C (EtOH)

Elementaranalyse für C₁₉H₁₆F₂N₂O₄·0,7 H₂O

10 Berechnet: C = 58,98% H = 4,53% N = 7,24%

Gefunden: C = 58,93% H = 4,42% N = 7,29%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2800, 1705, 1270, 1140, 745

NMR (CDCl₃) δ: 3,92 (3H,s), 4,02 (3H,s), 6,58 (1H,t, 75 Hz), 7,04 ~ 7,22 (4H,m), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,88 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,7 ~ 10,2 (1H, breit)

15

Beispiel 52

Methyl-(E)-2-(4-methylthiostyryl)-benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 135—137°C (AcOEt-Et₂O)

Elementaranalyse für C₁₉H₁₆N₂O₂S

20 Berechnet: C = 66,65% H = 4,97% N = 8,64%

Gefunden: C = 66,68% H = 5,01% N = 8,50%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3300, 1725, 1710, 1690, 1270, 1140

NMR (CDCl₃) δ: 2,49 (3H,s), 3,99 (3H,s), 7,07 (1H,d, 16 Hz), 7,19 (2H,d, 8 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,42 (2H,d, 8 Hz), 7,61 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 8,00 ~ 9,64 (1H,m)

25

Beispiel 53

Methyl-(E)-2-(4-ethoxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 278—181°C (MeOH)

30 Elementaranalyse für C₂₀H₂₀N₂O₄·H₃PO₄

Berechnet: C = 53,34% H = 5,15% N = 6,22%

Gefunden: C = 53,14% H = 5,17% N = 6,24%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3300 ~ 2330, 1740, 1260, 1140

35 NMR (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H,t, 6 Hz), 3,85 (3H,s), 3,97 (3H,s), 4,06 (2H,q, 6 Hz), 7,00 (1H,d, 8 Hz), 7,18 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,22 ~ 7,35 (3H,m), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,80 (1H,d, 16 Hz), 7,84 (1H,d, 8 Hz), 12,16 ~ 12,38 (1H,m)

Beispiel 54

Methyl-(E)-2-(4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; gelbe Kristalle, Fp. 271—272°C (Zers.)

40 Elementaranalyse für C₁₈H₁₆N₂O₃·H₃PO₄

Berechnet: C = 53,21% H = 4,71% N = 6,89%

Gefunden: C = 53,08% H = 4,66% N = 6,99%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2000, 1735, 1275

45 NMR (DMSO-d₆) δ: 3,81 (3H,s), 3,97 (3H,s), 7,02 (2H,d, 8 Hz), 7,25 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,61 (2H,d, 8 Hz), 7,78 (1H,d, 8 Hz), 7,83 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,d, 8 Hz), 12,25 ~ 12,33 (1H, breit, m, verschwand durch D₂O)

Beispiel 55

Methyl-(E)-2-[4-(2-acetyloxy)ethoxy-3-methoxystyryl]benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 133—135°C (AcOEt-Et₂O)

50 Elementaranalyse für C₂₂H₂₂N₂O₆

Berechnet: C = 64,38% H = 5,40% N = 6,83%

Gefunden: C = 64,19% H = 5,52% N = 6,63%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3500 ~ 2400, 1730, 1275, 1140

55 NMR (CDCl₃) δ: 2,11 (3H,s), 3,92 (3H,s), 4,02 (3H,s), 4,26 (2H,t, 6 Hz), 4,46 (2H,t, 6 Hz), 6,92 (1H,d, 8 Hz), 7,03 (1H,d, 16 Hz), 7,10 (1H,d, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,90 ~ 10,77 (1H,m)

Beispiel 56

Methyl-(E)-2-(3-allyloxy-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 106—107°C (AcOEt-Et₂O)

60 Elementaranalyse für C₂₁H₂₀N₂O₄

Berechnet: C = 69,13% H = 5,69% N = 7,53%

65 Gefunden: C = 69,09% H = 5,56% N = 7,60%

IR (KBr) (cm⁻¹): 3600 ~ 2600, 1715, 1280, 1140

NMR (CDCl₃) δ: 3,89 (3H,s), 3,98 (3H,s), 4,63 (2H,d, 6 Hz), 5,29 (1H,dd, 10 Hz, 2 Hz, cis-Konfiguration), 5,42 (1H,q, 16 Hz, 2 Hz, trans-Konfiguration), 5,97 ~ 6,18 (1H,m), 6,86 (1H,d, 8 Hz), 6,96 (1H,d, 16 Hz), 7,07 (1H,s), 7,27 (1H,t,

8 Hz), 7,56 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,q, 8 Hz, 2 Hz)

Beispiel 57

Methyl-(E)-2-(4-cyanostyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelblich-braune Kristalle, Fp. 197—198°C (EtOH) 5
 Elementaranalyse für $C_{18}H_{13}N_3O_2$
 Berechnet: C = 71,28% H = 4,32% N = 13,85%
 Gefunden: C = 71,24% H = 4,01% N = 13,90%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 2240, 1730, 1290, 1135
 NMR ($CDCl_3$) δ : 4,03 (3H,s), 7,24 (1H,d, 16 Hz), 7,33 (1H,t, 8 Hz), 7,58 ~ 7,75 (5H,m), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,97 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 8,00 ~ 10,70 (1H,m) 10

Beispiel 58

Methyl-(E)-2-styrylbenzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 84—90°C (Et_2O) 15
 Elementaranalyse für $C_{17}H_{14}N_2O_2$
 Berechnet: C = 73,15% H = 5,29% N = 9,80%
 Gefunden: C = 73,00% H = 5,33% N = 9,64%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2300, 1730, 1280, 1135
 NMR ($CDCl_3$) δ : 4,01 (3H,s), 7,14 (1H,d, 16 Hz), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,34 ~ 7,60 (5H,m), 7,66 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,73 ~ 10,80 (1H,m) 20

Beispiel 59

Methyl-(E)-2-(3-fluor-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 97—99°C (Et_2O) 25
 Elementaranalyse für $C_{18}H_{15}FN_2O_3$
 Berechnet: C = 66,25% H = 4,63% N = 8,58%
 Gefunden: C = 66,00% H = 4,51% N = 8,54%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1280, 1130
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,91 (3H,s), 4,01 (3H,s), 6,93 (1H,t, 8 Hz), 6,96 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,19 ~ 7,36 (2H,m), 7,56 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,58 ~ 10,52 (1H,m) 30

Beispiel 60

Methyl-(E)-2-(2,5-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 90—92°C (EtOH) 35
 Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4, 0,5 H_2O, 0,2 EtOH$
 Berechnet: C = 65,35% H = 5,71% N = 7,86%
 Gefunden: C = 65,40% H = 5,71% N = 7,64%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2600, 1730, 1280, 1135
 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,79 (3H,s), 3,85 (3H,s), 4,00 (3H,s), 6,84 (2H,s), 7,11 (1H,s), 7,27 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,87 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,dd, 8 Hz, 2 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 2 Hz) 40

Beispiel 61

Methyl-(E)-2-[3-methoxy-4-(2-propynyloxy)styryl]-benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 180—182°C (EtOH) 45
 Elementaranalyse für $C_{21}H_{18}N_2O_4$
 Berechnet: C = 69,60% H = 5,01% N = 7,73%
 Gefunden: C = 69,54% H = 4,87% N = 7,65%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1710, 1290, 1140
 NMR ($CDCl_3$) δ : 2,54 (1H,t, 1,5 Hz), 3,93 (3H,s), 4,02 (3H,s), 4,81 (2H,d, 1,5 Hz), 7,04 (1H,d, 8 Hz), 7,05 (1H,d, 16 Hz), 7,12 (1H,s), 7,09 ~ 7,18 (1H,m), 7,29 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,36 ~ 10,54 (1H,m) 50

Beispiel 62

Methyl-(E)-2-(4-allyloxy-3-ethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 106—108°C ($AcO-Et-Et_2O$) 55
 Elementaranalyse für $C_{22}H_{22}N_2O_4$
 Berechnet: C = 69,82% H = 5,86% N = 7,40%
 Gefunden: C = 69,83% H = 5,80% N = 7,32%
 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1140
 NMR ($CDCl_3$) δ : 1,47 (3H,t, 8 Hz), 4,00 (3H,s), 4,11 (2H,q, 8 Hz), 4,64 (2H,d, 6 Hz), 5,29 (1H,dd, 10 Hz, 1,5 Hz), 5,41 (1H,dd, 16 Hz, 1,5 Hz), 6,98 ~ (1H,m), 6,87 (1H,d, 8 Hz), 7,00 (1H,d, 16 Hz), 7,08 (1H,s), 7,02 ~ 7,15 (1H,m), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,59 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,83 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,54 ~ 10,84 (1H,m) 60
 65

Beispiel 63

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Methansulfonat; gelbes Pulver, Fp. 212—216°C (EtOH)

5 Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot CH_4O_3 \cdot 0,7 H_2O$

Berechnet: C = 53,73% H = 5,28% N = 6,27% S = 7,17%

Gefunden: C = 53,79% H = 5,50% N = 6,25% S = 7,99%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2400, 1730, 1265, 1160, 1140, 1020, 750

10 NMR (DMSO- d_6) δ : 2,47 (3H,s), 3,84 (3H,s), 3,87 (3H,s), 4,03 (3H,s), 7,05 (1H,d, 8 Hz), 7,20 ~ 7,34 (2H,m), 7,43 (1H,d, 16 Hz), 7,62 (1H,t, 8 Hz), 7,98 ~ 8,11 (3H,m)

Beispiel 64

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Ethansulfonat; gelbe Kristalle, Fp. 168—172°C (MeOH)

15 Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot C_2H_6O_3 \cdot S \cdot H_2O$

Berechnet: C = 54,07% H = 5,62% N = 6,00% S = 6,87%

Gefunden: C = 53,98% H = 5,77% N = 5,98% S = 7,01%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~, 1730, 1265, 1165, 1140, 1035, 755

20 NMR (DMSO- d_6) δ : 1,15 (3H,t, 7 Hz), 2,57 (2H,q, 7 Hz), 3,83 (3H,s), 3,86 (3H,s), 4,02 (3H,s), 7,03 (1H,d, 8 Hz), 7,17 ~ 7,36 (2H,m), 7,45 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (1H,t, 8 Hz), 7,97 ~ 8,11 (3H,m), 13 ~ 8 (breit)

Beispiel 65

25 Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-d-10-Kampfersulfonat; gelbe Kristalle, Fp. 228—230°C (MeOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot C_{10}H_{16}O_4 \cdot S \cdot 0,7 H_2O$

Berechnet: C = 59,72% H = 6,12% N = 4,80% S = 5,50%

Gefunden: C = 59,87% H = 6,25% N = 4,86% S = 5,78%

30 IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2400, 1730, 1265, 1160, 1140, 1040, 755

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,76 (3H,s), 1,06 (3H,s), 1,20 ~ 1,44 (2H,m), 1,80 (1H,d, 18 Hz), 1,73 ~ 1,98 (2H,m), 2,24 (1H,dt, 8 Hz, 4 Hz), 2,51 (1H,d, 15 Hz), 2,60 ~ 2,81 (1H,m), 2,99 (1H,d, 15 Hz), 3,84 (3H,s), 3,87 (3H,s), 4,03 (3H,s), 7,06 (1H,d, 8 Hz), 7,21 ~ 7,36 (1H,m), 7,42 (1H,d, 16 Hz), 7,61 (1H,t, 8 Hz), 7,98 ~ 8,11 (1H,m), 13 ~ 8 (2H,breit)

Beispiel 66

35 Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-1-Naphthalinsulfonat; gelbe Kristalle, Fp. 215—218°C (MeOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot C_{10}H_8O_3 \cdot S \cdot 0,5 H_2O$

40 Berechnet: C = 62,69% H = 4,90% N = 5,04% S = 5,77%

Gefunden: C = 62,70% H = 4,96% N = 5,04% S = 6,23%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1735, 1265, 1165, 1140, 1045, 800, 760

45 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,84 (3H,s), 3,85 (3H,s), 4,01 (3H,s), 7,06 (1H,d, 8 Hz), 7,17 ~ 7,52 (6H,m), 7,61 (1H,t, 8 Hz), 7,81 ~ 8,08 (6H,m), 8,80 ~ 8,90 (1H,m), 15 ~ 8 (breit)

Beispiel 67

50 Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Sulfat; gelbes Pulver, Fp. 263—266°C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot H_2SO_4 \cdot 0,5 H_2O$

Berechnet: C = 51,23% H = 4,75% N = 6,29% S = 7,20%

Gefunden: C = 51,22% H = 4,78% N = 6,30% S = 7,52%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2400, 1725, 1265, 1140, 755

55 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,84 (3H,s), 3,87 (3H,s), 4,04 (3H,s), 7,06 (1H,d, 8 Hz), 7,20 ~ 7,33 (2H,m), 7,42 (1H,d, 16 Hz), 7,63 (1H,t, 8 Hz), 7,97 ~ 8,11 (3H,m), 6 ~ 12 (breit)

Beispiel 68

60 Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Nitrat; gelbes Pulver, Fp. 198—201°C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot HNO_3 \cdot 0,2 H_2O$

Berechnet: C = 56,35% H = 4,83% N = 10,38%

Gefunden: C = 56,29% H = 4,75% N = 10,48%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1725, 1265, 1140, 750

65 NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s), 3,88 (3H,s), 4,02 (3H,s), 2,8 ~ 5,6 (breit, verschwand durch D_2O), 7,10 (1H,d, 8 Hz), 7,23 ~ 7,33 (2H,m), 7,33 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (1H,t, 8 Hz), 7,94 ~ 8,08 (3H,m)

Beispiel 69

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Hydrobromid; gelbes Pulver, Fp. 214—218°C (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot HBr \cdot 0,8 H_2O$

Berechnet: C = 52,62% H = 4,79% N = 6,46%

Gefunden: C = 52,59% H = 4,85% N = 6,47%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2500, 1725, 1265, 1140, 755

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s), 3,88 (3H,s), 4,02 (3H,s), 2,8 ~ 4,6 (breit, verschwand durch D_2O), 7,10 (1H,d, 8 Hz), 7,22 ~ 7,36 (2H,m), 7,35 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (1H,t, 8 Hz), 7,96 ~ 8,08 (3H,m)

Beispiel 70

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Hydrochlorid; gelbes Pulver, Fp. 190—193°C (Zers.) (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1,2 H_2O$

Berechnet: C = 57,56% H = 5,44% N = 7,07% Cl = 8,94%

Gefunden: C = 57,51% H = 5,41% N = 7,12% Cl = 9,03%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2300, 1725, 1265, 1140, 755

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H,s), 3,88 (3H,s), 4,03 (3H,s), 4,8 ~ 2,8 (breit, verschwand durch D_2O), 7,09 (1H,d, 8 Hz), 7,19 ~ 7,27 (2H,m), 7,41 (1H,d, 16 Hz), 7,60 (1H,t, 8 Hz), 7,97 ~ 8,07 (2H,m), 8,21 (1H,d, 16 Hz)

Beispiel 71

Methyl-(E)-2-(3-ethoxy-4-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 154—156°C (EtOH)

Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$

Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%

Gefunden: C = 68,01% H = 5,68% N = 7,96%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1700, 1270, 1140

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,49 (3H,t, 8 Hz), 3,90 (3H,s), 4,00 (3H,s), 4,14 (2H,q, 8 Hz), 6,86 (1H,d, 8 Hz), 7,00 (1H,d, 16 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,59 (1H,d, 16 Hz), 7,86 (1H,d, 8 Hz), 7,92 (1H,d, 8 Hz), 8,44 ~ 11,24 (1H,m)

Beispiel 72

Methyl-(E)-[4-(2-methoxyethoxy)-3-methoxystyryl]-benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 167—169°C (AcOEt-Et $_2$ O)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{22}N_2O_5$

Berechnet: C = 65,96% H = 5,80% N = 7,33%

Gefunden: C = 65,87% H = 5,585% N = 7,25%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2600, 1725, 1270, 1140

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,44 (3H,s), 3,78 (2H,t, 6 Hz), 3,86 (3H,s), 3,99 (3H,s), 4,19 (2H,t, 6 Hz), 6,88 (1H,d, 8 Hz), 7,02 (1H,d, 16 Hz), 7,00 ~ 7,12 (2H,m), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,68 ~ 11,36 (1H,m)

Beispiel 73

Methyl-(E)-2-(2-allyloxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 148—150°C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{20}N_2O_4$

Berechnet: C = 69,21% H = 5,53% N = 7,69%

Gefunden: C = 69,45% H = 5,53% N = 7,67%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1280, 1140

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,88 (3H,s), 4,02 (3H,s), 4,59 (2H,d, 8 Hz), 5,27 (1H,d, 10 Hz, cis-Konfiguration), 5,40 (1H,dd, 16 Hz, trans-Konfiguration), 6,04 ~ 6,24 (1H,m), 6,90 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,08 (1H,t, 8 Hz), 7,23 (1H,d, 8 Hz), 7,26 (1H,d, 16 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,90 (1H,d, 16 Hz), 7,94 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,80 ~ 10,70 (1H,m)

Beispiel 74

Methyl-(E)-2-(3,4-dichlorstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 171—172°C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Berechnet: C = 58,81% H = 3,48% N = 8,07%

Gefunden: C = 58,99% H = 3,33% N = 8,04%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1680, 1285, 1140

NMR ($CDCl_3$) δ : 4,01 (3H,s), 7,07 (1H,d, 16 Hz), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,30 (1H,d, 8 Hz), 7,41 (1H,d, 8 Hz), 7,53 (1H,d, 16 Hz), 7,55 (1H,d, 1,5 Hz), 7,89 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,95 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,28 ~ 10,82 (1H,m)

Beispiel 75

Methyl-(E)-2-(2,3-dichlorstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 158—160°C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_2$

Berechnet: C = 58,81% H = 3,48% N = 8,07%

Gefunden: C = 59,06% H = 3,41% N = 8,12%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2600, 1715, 1275, 1150

NMR ($CDCl_3$) δ : 4,02 (3H,s), 7,14 (1H,d, 16 Hz), 7,23 (1H,d, 8 Hz), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,42 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,56 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,89 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,96 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,96 (1H,d, 16 Hz), 9,91 ~ 10,84 (1H,m)

Beispiel 76

Methyl-(E)-2-(2,5-dimethylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 167—168°C (AcOEt-Et₂O)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_2$

Berechnet: C = 74,49% H = 5,92% N = 9,15%

Gefunden: C = 74,55% H = 5,85% N = 9,13%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2500, 1740, 1280, 1140

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,34 (3H,s), 2,43 (3H,s), 4,00 (3H,s), 7,05 (1H,d, 16 Hz), 7,07 (2H,s), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,41 (1H,s), 7,88 (1H,d, 8 Hz), 7,91 (1H,d, 16 Hz), 7,96 (1H,d, 8 Hz), 9,86 ~ 10,80 (1H,m)

Beispiel 77

Methyl-(E)-2-(4-methylstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; blaßgelbe Kristalle, Fp. 165—167°C (AcOEt-Et₂O)

Elementaranalyse für $C_{18}H_{16}N_2O_2$

Berechnet: C = 73,95% H = 5,52% N = 9,58%

Gefunden: C = 74,22% H = 5,49% N = 9,67%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2600, 1725, 1280, 1130

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,36 (3H,s), 4,00 (3H,s), 7,08 (1H,d, 16 Hz), 7,18 (2H,d, 8 Hz), 7,28 (1H,t, 8 Hz), 7,48 (2H,d, 8 Hz), 7,62 (1H,d, 16 Hz), 7,88 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,37 ~ 10,32 (1H,m)

Beispiel 78

Methyl-(E)-2-(4-chlorstyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 172—173°C (AcOEt-Et₂O)

Elementaranalyse für $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$

Berechnet: C = 65,29% H = 4,19% N = 8,96%

Gefunden: C = 65,60% H = 4,02% N = 8,94%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1715, 1275, 1145

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,99 (3H,s), 7,07 (1H,d, 16 Hz), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,33 (2H,d, 8 Hz), 7,42 (2H,d, 8 Hz), 7,59 (1H,d, 16 Hz), 7,87 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,93 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,63 ~ 10,27 (1H,m)

Beispiel 79

Methyl-(E)-2-(2,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 164—165°C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4$

Berechnet: C = 67,45% H = 5,36% N = 8,45%

Gefunden: C = 67,78% H = 5,26% N = 8,34%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1705, 1280

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,84 (3H,s), 3,87 (3H,s), 4,01 (3H,s), 6,46 (1H,d, 1,5 Hz), 6,52 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,18 (1H,d, 16 Hz), 7,26 (1H,t, 8 Hz), 7,50 (1H,d, 8 Hz), 7,82 (1H,d, 16 Hz), 7,84 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,97 ~ 10,90 (1H,m)

Beispiel 80

Methyl-(E)-2-(2,3-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; gelbe Kristalle, Fp. 197—199°C (AcOEt)

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4$

Berechnet: C = 67,45% H = 5,36% N = 8,45%

Gefunden: C = 67,55% H = 5,27% N = 8,35%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2600, 1730, 1275, 1139

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,88 (3H,s), 3,91 (3H,s), 4,01 (3H,s), 6,90 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,07 (1H,t, 8 Hz), 7,22 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,25 (1H,d, 16 Hz), 7,30 (1H,t, 8 Hz), 7,88 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,90 (1H,d, 16 Hz), 7,95 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,71 ~ 11,28 (1H,m)

Beispiel 81

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-1-methylbenzimidazol-4-carboxylat

1,06 g Natriumhydrid wurden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert, wonach allmählich unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 6,77 g gemäß Beispiel 1 hergestelltem Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzi-

midazol-4-carboxylat in 23 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben wurde. Das Gemisch wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, mit einer Lösung von 3,48 g Methyljodid in 5 ml Tetrahydrofuran (trocken) versetzt, und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zum Zersetzen des Natriumhydrids wurde eine kleine Menge Methanol zugegeben, das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde mit Wasser-Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen, dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Chloroform wurde im Vakuum verdampft. Der gummiartige Rückstand wurde mit Methanol versetzt, und die dadurch abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Es wurden 4,64 g gelber Kristalle vom Fp. 187 – 189°C (Methanol) erhalten.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_4$

Berechnet: C = 68,17% H = 5,72% N = 7,95%

Gefunden: C = 68,43% H = 5,74% N = 7,97%

IR (KBr) (cm^{-1}): 1690, 1265, 1140, 755

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,89 (3H,s), 3,93 (3H,s), 3,96 (3H,s), 4,07 (3H,s), 6,89 (1H,d, J = 8 Hz), 6,97 (1H,d, J = 16 Hz), 7,15 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,22 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,49 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,97 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 8,06 (1H,d, J = 16 Hz)

Auf die in Beispiel 81 erläuterte Weise wurden die Verbindungen gemäß den Beispielen 82 und 83 erhalten.

Beispiel 82

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-1-acetylbenzimidazol-4-carboxylat; Fp. 161 – 163°C (Chloroform-Ethylacetat)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{20}N_2O_5$

Berechnet: C = 66,31% H = 5,30% N = 7,36%

Gefunden: C = 66,71% H = 5,14% N = 7,47%

IR (KBr) (cm^{-1}): 1715, 1695, 1260, 1140, 750

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,87 (3H,s), 3,93 (3H,s), 3,95 (3H,s), 4,06 (3H,s), 6,89 (1H,d, J = 8 Hz), 7,14 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,23 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,37 (1H,t, J = 8 Hz), 7,49 (1H,d, J = 16 Hz), 8,00 (2H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 8,06 (1H,d, J = 16 Hz)

Beispiel 83

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-1-methansulfonyl-benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 182 – 184°C (Zers.) (Chloroform-Ethylacetat)

Elementaranalyse für $C_{20}H_{20}N_2O_6S$

Berechnet: C = 57,68% H = 4,84% N = 6,73%

Gefunden: C = 57,55% H = 4,84% N = 6,80%

IR (KBr) (cm^{-1}): 1710, 1375, 1365, 1265, 1140, 750

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,22 (3H,s), 3,94 (3H,s), 3,96 (3H,s), 4,06 (3H,s), 6,90 (1H,d, J = 8 Hz), 7,16 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,26 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,39 (1H,t, J = 8 Hz), 7,60 (1H,d, J = 16 Hz), 8,03 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 8,15 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 8,16 (1H,d, J = 16 Hz)

Beispiel 84

Methyl-(Z)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat

5,0 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylats wurden in 400 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde 2 Tage lang mit dem Licht einer 300-W-Wolframlampe bestrahlt. Dann wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand wurde der Silikagelsäulenchromatographie unterzogen, die Säule wurde mit n-Hexan-Ethylacetat (8:2) eluiert, das Eluat im Vakuum eingeeengt, das erhaltene gelbe Öl in Ether gelöst und die Lösung bei 5°C stehengelassen, wobei 1,39 g blaßgelber Kristalle vom Fp. 87 – 89°C (Ether) erhalten wurden.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4$

Berechnet: C = 67,45% H = 5,36% N = 8,28%

Gefunden: C = 67,64% H = 5,44% N = 8,24%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3300 ~ 2500, 1725, 1270, 1130, 750

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,82 (3H,s), 3,85 (3H,s), 3,95 (3H,s), 6,69 (1H,d, J = 12,4 Hz), 6,97 (1H,d, J = 8 Hz), 7,05 (1H,d, J = 12,4 Hz), 7,07 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,28 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,28 (1H,t, J = 8 Hz), 7,88 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 9,94 ~ 10,10 (1H,br)

Beispiel 85

Methyl-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzimidazol-4-carboxylat

5,0 g des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylats wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) gelöst, 500 mg 5%iger Palladiumkohle wurden zugesetzt, und dann wurde bei Raumtemperatur und gewöhnlichem Druck katalytisch reduziert. Die Umsetzung war beendet, nachdem etwa 1 Äquivalent Wasserstoff absorbiert war. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand der Silikagelsäulenchromatographie unterzogen, die Säule mit einem 7:3-Gemisch von n-Hexan und Ethylacetat eluiert, und das als Eluat erhaltene farblose Öl wurde mit einem gemischten Lösungsmittel aus n-Hexan und Ethylacetat kristallisiert und die Kristalle aus n-Hexan-

Ethylacetat umkristallisiert, wobei 4,43 g farbloser Kristalle vom Fp. 101–103°C erhalten wurden.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{20}N_2O_4$

Berechnet: C = 67,05% H = 5,92% N = 8,23%

Gefunden: C = 67,31% H = 5,99% N = 8,25%

5 IR (KBr) (cm^{-1}): 3500 ~ 2500, 1710, 1280, 1140, 750

NMR ($CDCl_3$) δ : 3,08 ~ 3,34 (4H,m), 3,79 (3H,s), 3,86 (3H,s), 3,96 (3H,s), 6,70 ~ 6,86 (3H,m), 7,26 (1H,t, J = 8 Hz), 7,84 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 7,90 (1H,dd, J = 8 Hz, 1,5 Hz), 9,86 ~ 10,07 (1H,br)

Auf die in Beispiel 1 erläuterte Weise wurden die folgenden Substanzen erhalten.

10 Beispiel 86

Methyl-(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Benzolsulfonat; gelbe Kristalle, Fp. 170–173°C

Elementaranalyse für $C_{19}H_{18}N_2O_4 \cdot C_6H_5SO_3H$

15 Berechnet: C = 60,47% H = 4,87% N = 5,64% S = 6,46%

Gefunden: C = 58,34% H = 5,03% N = 5,46% S = 6,50%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3420, 3200 ~ 2500, 1725, 1300, 1030, 755

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,84 (3H,s), 3,86 (3H,s), 4,01 (3H,s), 7,08 (1H,d, 8 Hz), 7,20 ~ 7,46 (6H,m), 7,56 ~ 7,70 (3H,m), 7,96 ~ 8,10 (3H,m), 14,0 ~ 8,0 (2H,br)

20 Beispiel 87

Methyl-(E)-2-(4-allyloxy-3-methoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; Fp. 278–280°C (Zers.), gelbes Pulver

25 Elementaranalyse für $C_{21}H_{23}N_2O_8P$

Berechnet: C = 54,55% H = 5,01% N = 6,06%

Gefunden: C = 53,95% H = 4,95% N = 6,04%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3600 ~ 2200, 1720, 1270, 1090, 755

30 NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,86 (3H,s), 3,97 (3H,s), 4,60 (2H,dd, 5 Hz, 1 Hz), 5,22 ~ 5,48 (2H,m), 5,95 ~ 6,16 (1H,m), 7,02 (1H,d, 8 Hz), 7,12 ~ 7,36 (4H,m), 7,72 ~ 7,90 (3H,m), 12,20 ~ 12,40 (1H, breit, s)

Beispiel 88

Methyl-(E)-2-(4-dimethylaminostyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 232–234°C, gelbe Kristalle

35 Elementaranalyse für $C_{19}H_{19}N_3O_2$

Berechnet: C = 71,01% H = 5,96% N = 13,07%

Gefunden: C = 71,01% H = 5,96% N = 13,05%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3400, 1720, 1275, 1139

40 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,02 (6H,s), 4,01 (3H,s), 6,70 (2H,d, 8 Hz), 6,92 (1H,d, 16 Hz), 7,26 (1H,t, 8 Hz), 7,47 (2H,d, 8 Hz), 7,58 (1H,d, 16 Hz), 7,83 (2H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,90 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,30 ~ 10,40 (1H,bs)

Beispiel 89

Methyl-(E)-2-(4-difluormethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 106–108°C, farblose Kristalle

45 Elementaranalyse für $C_{18}H_{14}F_2N_2O_3$

Berechnet: C = 62,79% H = 4,10% N = 8,14%

Gefunden: C = 62,88% H = 4,01% N = 8,17%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3450, 1700, 1275, 1120

50 NMR ($CDCl_3$) δ : 4,02 (3H,s), 6,55 (1H,t, 74 Hz), 7,08 (1H,d, 16 Hz), 7,14 (2H,d, 8 Hz), 7,31 (1H,t, 8 Hz), 7,55 (2H,d, 8 Hz), 7,64 (1H,d, 16 Hz), 7,89 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,95 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 9,53 ~ 10,43 (3H,bs)

Beispiel 90

Methyl-(E)-2-(4-difluormethoxystyryl)benzimidazol-4-carboxylat-Phosphat; Fp. 272–274°C, blaßgelbe Kristalle

55 Elementaranalyse für $C_{18}H_{14}F_2N_2O_3 \cdot H_3PO_4$

Berechnet: C = 48,88% H = 3,87% N = 6,33%

Gefunden: C = 48,82% H = 3,83% N = 6,39%

IR (KBr) (cm^{-1}): 3400, 2500 ~ 1770, 1725, 1300

60 NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,98 (3H,s), 7,30 (1H,t, 74 Hz), 7,21 ~ 7,36 (3H,m), 7,37 (1H,d, 16 Hz), 7,73 (2H,d, 8 Hz), 7,77 ~ 7,93 (3H,m), 12,31 ~ 12,57 (1H,bs)

Beispiel 91

Methyl-(E)-2-[4-(2-piperidinoethoxy)styryl]benzimidazol-4-carboxylat; Fp. 52–55°C, blaßgelbes Pulver

Elementaranalyse für $C_{24}H_{27}N_3O_3 \cdot 1/5 H_2O$

Berechnet: C = 70,46% H = 6,75% N = 10,27%

Gefunden: C = 70,48% H = 6,86% N = 10,27%

IR (KBr) (cm^{-1}): 1700, 1510, 1250, 1030

NMR (CDCl_3) δ : 1,37 ~ 1,70 (6H,m), 2,45 ~ 2,60 (4H,m), 2,79 (2H,t, 6 Hz), 4,01 (3H,s), 4,14 (2H,t, 6 Hz), 6,92 (2H,d, 8 Hz), 6,99 (1H,d, 16 Hz), 7,27 (1H,t, 8 Hz), 7,49 (2H,d, 8 Hz), 7,60 (1H,d, 16 Hz), 7,85 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H,dd, 8 Hz, 1,5 Hz), 10,34 ~ 10,47 (1H,bs)

Wie vorstehend dargelegt wurde, besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen Strukturen, die bislang nicht bekannt gewesen sind, und außerdem haben sie eine niedrige Toxizität und eine ausgezeichnete geschwürlhemmende Wirksamkeit. Folglich sind sie ausgezeichnete Heilmittel gegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre bei Säugetieren einschließlich dem Menschen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Benzimidazole derivatives

Patent number: DE3622036
Publication date: 1987-01-22
Inventor: KISE MASAHIRO (JP); UEDA FUSAO (JP); TADA SHINICHI (JP); MURASE MASAO (JP); KUNIMOTO KATSUTOSHI (JP); SUGIYAMA MAKOTO (JP)
Applicant: NIPPON SHINYAKU CO LTD (JP)
Classification:
- **International:** C07D235/06; C07D235/08; C07D235/10; C07D235/12; C07D235/14; C07D235/16; C07D401/10; C07D405/10; C07D235/00; C07D401/00; C07D405/00; (IPC1-7): C07D235/06; A61K31/415; C07D235/22; C07D401/10; C07D405/10; C07D213/30; C07D317/50
- **European:** C07D235/06; C07D235/08; C07D235/10; C07D235/12; C07D235/14; C07D235/16; C07D401/10; C07D405/10
Application number: DE19863622036 19860701
Priority number(s): JP19850146925 19850703

Report a data error here

Abstract not available for DE3622036

Abstract of corresponding document: **US4769384**

Benzimidazole derivatives of the formula (I): (I) or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof wherein R1 is hydrogen or lower alkyl; R2 is or -C 3BOND C-Ar wherein Ar is phenyl unsubstituted or substituted by one to three substituents selected from the group consisting of halo, lower alkyl, hydroxy, unsubstituted or substituted lower alkoxy, aralkyloxy wherein the alkyl moiety is a lower alkyl moiety, lower alkenyloxy, lower alkynyloxy, difluoromethoxy, lower alkylamino, methylenedioxy, trifluoromethyl, cyano, lower alkylthio and lower alkylsulfinyl; R4, R5, R6 and R7 a hydrogen or lower alkyl or R4 and R5 together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclopropyl ring; and R3 is hydrogen, lower alkyl, acyl or lower alkylsulphonyl are useful in the treatment of ulcers of the stomach and duodenum in humans and animals.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide